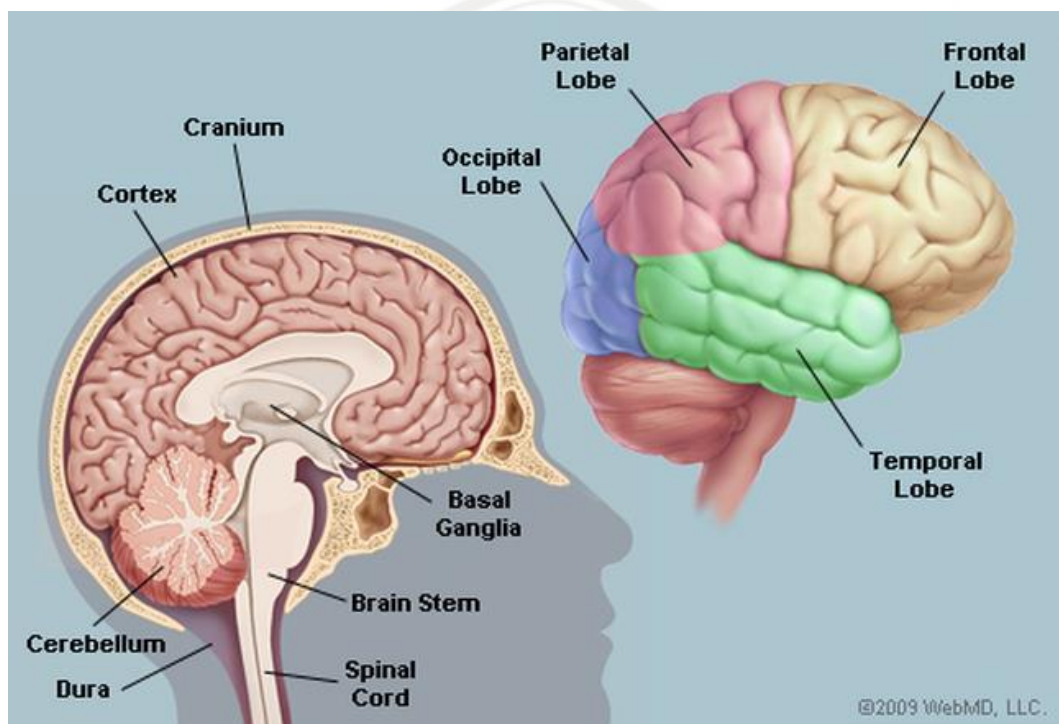


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Otak

Otak merupakan kumpulan sel-sel saraf yang paling besar dalam tubuh manusia. Bagian otak dari dalam sampai luar diselubungi oleh tiga lapisan meninges. Lapisan pelindung yang paling luar adalah tengkorak. Secara fungsional dan anatomis otak dapat dibagi menjadi tiga bagian, yaitu: brain stem (batang otak), serebellum (otak kecil), dan serebrum (otak besar) (Junaidi, 2011).



Gambar 2.1 Anatomi Otak Manusia (Anonim, 2009)

2.1.1 Brain Stem (batang otak)

Batang otak terdiri dari medulla oblongata, pons, mesensefalon (otak tengah). Bagian otak yang langsung menyambung dengan medulla spinalis disebut medulla oblongata. Berkas saraf yang berjalan di sini berasal dari serebrum dan berfungsi untuk pergerakan otot rangka. Di medulla oblongata, berkas ini menyebrang ke sisi berlawanan dan disebut piramidalis. Itu sebabnya kelumpuhan otak bagian kiri akan menyebabkan kelumpuhan bagian kanan tubuh dan sebaliknya. Pons (jembatan) berupa inti (nucleus) pons yang merupakan switch dari jalur yang menghubungkan korteks serebri dan serebelum. Pada

mesensefalon terdapat formation reticularis, suatu rangkaian penting yang antara lain mengatur irama tidur dan bangun (Junaidi, 2011).

2.1.2 Serebellum (otak kecil)

Serebellum berada di otak belakang setelah posterior batang otak. Serebellum membantu mempertahankan keseimbangan dan bertanggung jawab untuk respon otot rangka halus sehingga menghasilkan gerakan yang baik dan terarah (Corwin, 2008).

2.1.3 Serebrum (otak besar)

Otak besar (serebrum) merupakan bagian terbesar dan terdepan dari otak manusia. Otak besar mempunyai fungsi dalam mengatur semua aktivitas mental, yang berkaitan dengan kepandaian (intelegensia), ingatan (memori), kesadaran, dan pertimbangan. Otak besar terdiri atas Lobus Oksipitalis sebagai pusat penglihatan, Lobus temporalis yang berfungsi sebagai pusat pendengaran, dan Lobus frontalis yang berfungsi sebagai pusat kepribadian dan pusat komunikasi (Russell J. Greene and Norman D.Harris, 2008)

2.2 Definisi Stroke

Menurut WHO (World Health Organization), Stroke merupakan penyakit yang disebabkan oleh gangguan suplai darah ke otak. Hal ini terjadi karena pecahnya pembuluh darah atau pembuluh darah yang diblokir jalannya oleh gumpalan darah (WHO, 2014). Gangguan peredaran darah otak berupa tersumbatnya pembuluh darah otak atau pecahnya pembuluh darah di otak. Otak yang seharusnya mendapat pasokan oksigen dan zat makanan menjadi terganggu. Kekurangan pasokan oksigen ke otak akan memunculkan kematian sel saraf (neuron). Gangguan fungsi otak ini akan memunculkan gejala stroke (Junaidi, 2011).

Stroke ditandai sebagai defisit neurologis disebabkan cedera akut dari sistem saraf pusat (SSP) disebabkan oleh penyakit vaskular, termasuk infark serebral, perdarahan intraserebral (ICH), dan perdarahan subaraknoid (SAH), yang merupakan penyebab utama dari kecacatan dan kematian di seluruh dunia. Meskipun berdampak global, istilah "stroke" tidak dapat didefinisikan secara konsisten dalam praktek klinis, dalam penelitian klinis, atau dalam penilaian

kesehatan masyarakat. Sehingga kemajuan penelitian terkait neuropathology dan neuroimaging telah meningkatkan pemahaman stroke diklasifikasikan menjadi iskemik, infark dan perdarahan SSP (American Stroke Association, 2013).

2.3 Epidemiologi stroke

Stroke atau *Cerebrovascular Accident* adalah penyebab utama kedua kematian dan penyebab utama ketiga dari kecacatan. Stroke, kematian mendadak beberapa sel otak karena kekurangan oksigen ketika aliran darah ke otak hilang oleh penyumbatan atau pecahnya arteri ke otak, juga merupakan penyebab utama demensia dan depresi. Secara global, 70% dari stroke dan 87% dari kedua kematian terkait stroke serta ketidakmampuan mencapai usia hidup terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah (WHO, 2016).

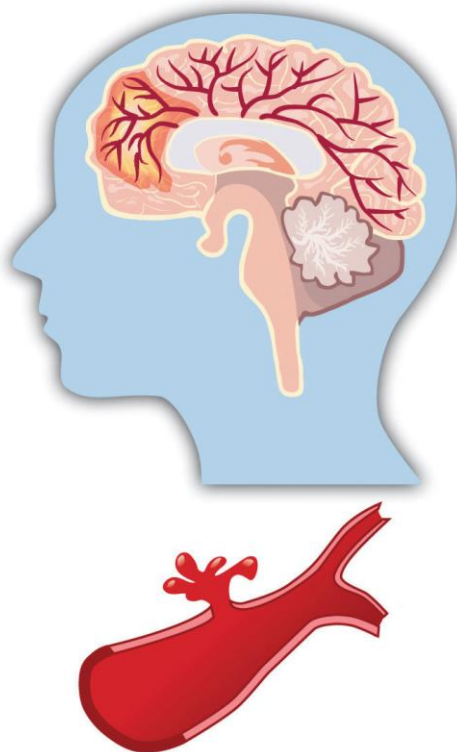
Stroke merupakan penyebab kematian utama di Indonesia berdasarkan data terbaru dan hasil Riset Kesehatan Dasar 2013 jumlah penderita penyakit stroke di Indonesia tahun 2013 berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan (Nakes) diperkirakan sebanyak 1.236.825 orang (7,0%), sedangkan berdasarkan diagnosis Nakes gejala di-perkirakan sebanyak 2.137.941 orang (12,1%). Jadi sebanyak 57,9 persen penyakit stroke telah terdiagnosis oleh Nakes. Prevalensi stroke sama banyak pada laki-laki dan perempuan. Prevalensi Stroke berdasarkan diagnosis Nakes tertinggi di Sulawesi Utara (10,8%), diikuti DI Yogyakarta (10,3%), Bangka Belitung dan DKI Jakarta masing-masing 9,7 per mil. Prevalensi stroke berdasarkan terdiagnosis Nakes dan gejala tertinggi terdapat di Sulawesi Selatan (17,9%), DI Yogyakarta (16,9%), Sulawesi Tengah (16,6%), diikuti Jawa Timur sebesar 16 per mil (Riskesdas, 2013).

Jumlah pasien penyakit stroke di Indonesia tahun 2013 berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan (Nakes) diperkirakan sebanyak 1.236.825 orang (7,0%), sedangkan berdasarkan diagnosis/gejala diperkirakan sebanyak 2.137.941 orang (12,1%). Berdasarkan diagnosis Nakes maupun diagnosis/gejala, provinsi Jawa Barat memiliki estimasi jumlah penderita terbanyak yaitu sebanyak 238.001 orang (7,4%) dan 533.895 orang (16,6%), sedangkan Provinsi Papua Barat memiliki jumlah penderita paling sedikit yaitu sebanyak 2.007 orang (3,6%) dan 2.955 orang (5,3%) (Litbangkes, 2013).

2.4 Klasifikasi Stroke

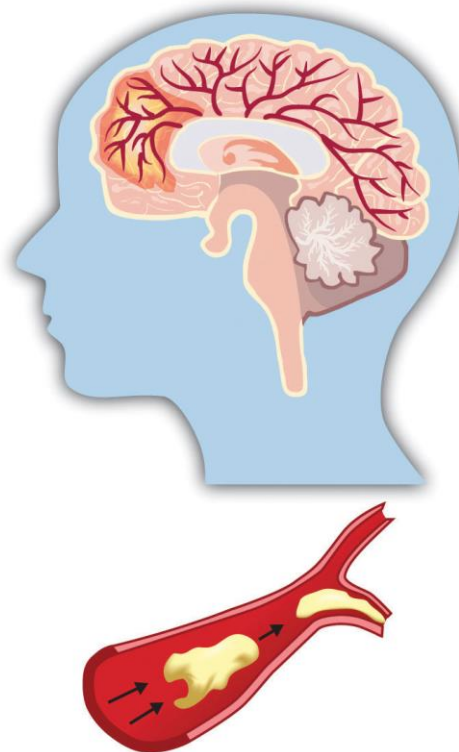
Stroke diklasifikasikan menjadi 2, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik merupakan stroke yang memiliki insidensi tinggi yaitu 87% dan stroke iskemik ini disebabkan oleh pembentukan trombus lokal di pembuluh darah. Stroke hemoragik memiliki insidensi lebih rendah dari pada stroke iskemik, yaitu 13% dari stroke seluruhnya.

A. Stroke Hemoragik



A hemorrhagic stroke occurs when a blood vessel bursts within the brain.

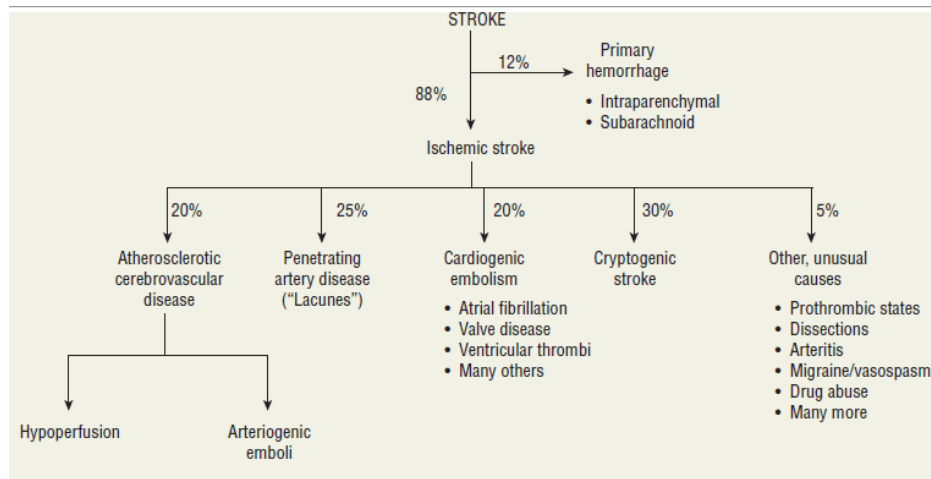
B. Stroke Iskemik



An ischemic stroke occurs when a blood clot blocks the blood flow in an artery within the brain.

Gambar 2.2 Perbedaan bentuk stroke (CDC, 2010)

Stroke hemoragik terjadi akibat kerusakan aliran darah pada jaringan parenkim otak di sekitarnya akibat penumpukan dan neurotoksisitas komponen darah serta adanya degradasi. Stroke pendarahan dapat mengakibatkan peningkatan yang mendadak pada tekanan intrakranial yang mengarah pada hernia dan kematian (Wells, *et al.*, 2015).



Gambar 2.3 Klasifikasi stroke (Dipiro, 2011)

2.4.1 Stroke Iskemik

Dalam kehidupan sehari-hari pembekuan darah bermanfaat, karena ketika terjadi pendarahan yang disebabkan oleh luka pembeku darah bekerja untuk memperlambat dan menghentikan pendarahan, tetapi dalam kasus stroke penggumpalan darah berbahaya karena bekuan darah ini akan memblokir akses arteri dan memotong aliran darah. Hal ini disebut sebagai iskemik. Stroke iskemi disebabkan oleh 2 hal, yaitu trombosis dan emboli (Gund, B.M, 2013).

2.4.1.1 Trombosis

Trombosis disebabkan oleh aliran darah yang terganggu karena disebabkan oleh penyumbatan pada satu atau lebih arteri yang memasok darah ke otak. Sebutan medis untuk bekuan darah yang terbentuk pada pembuluh darah adalah trombus. Trombosis juga dapat terjadi sebagai akibat dari penumpukan deposit lemak dan kolesterol pada pembuluh darah. Deposit lemak dan kolesterol ini menempel pada dinding pembuluh darah dan jika semakin menumpuk maka pembuluh darah tidak dapat mengalirkan darah yang berisi nutrisi sehingga otak kekurangan nutrisi dan menyebabkan stroke, yaitu stroke iskemik (Gund, B.M, 2013).

2.4.1.2 Emboli

Emboli serebral umumnya mengacu pada bekuan darah yang terbentuk di lokasi lain dalam sistem peredaran darah. Biasanya bekuan darah ini berasal dari arteri besar jantung bagian atas dan leher. Sebagian dari bekuan darah yang

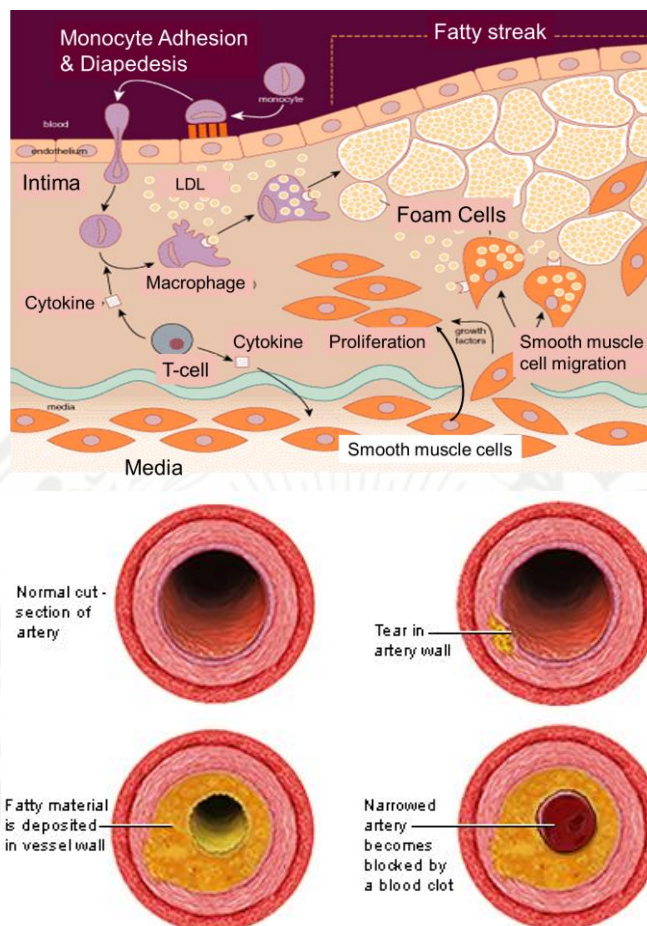
menempel pada dinding arteri ini lepas kemudian memasuki aliran darah dan melakukan perjalanan menuju pembuluh darah otak hingga mencapai pembuluh darah yang kecil dan menutup aliran darah di pembuluh darah otak. Penyebab kedua emboli adalah denyut jantung yang tidak teratur, yang dikenal sebagai fibrilasi atrium. Hal ini menyebabkan kondisi dimana bekuan darah yang terbetuk di jantung berpindah tempat dan menuju otak (Gund, B.M, 2013).

2.4.1.3 Atherosklerosis

Salah satu penyakit yang paling umum yang mempengaruhi arteri adalah atherosklerosis. Hal ini disebabkan oleh adanya endapan plak lemak pada dinding arteri. Sementara pembentukan lesi atherosklerosis dapat mempengaruhi arteri terutama arteri koroner jantung yang paling sering terkena. Manifestasi atherosklerosis ialah terjadi iskemik karena berkurangnya aliran darah, aneurisma atau perdarahan akibat mengecilnya dinding pembuluh darah dan adanya plak atherosklerotik sehingga membentuk emboli yang dapat berjalan jauh ke seluruh pembuluh (Martin M. Z., 2003).

Atherosklerosis adalah proses penyakit yang dipicu oleh paparan secara fisik atau kimia pada lapisan sel endotel arteri. Atherosclerosis dapat terjadi ketika Cedera fisik atau stres akibat trauma langsung atau hipertensi, aliran darah yang cukup keras, keadaan hyperlipidemia, Kadar glukosa darah meningkat secara kronis, dll. Dalam kondisi normal, leukosit dalam darah tidak menempel pada sel endotel yang melapisi semua pembuluh darah. Namun, luka pada sel endotel memprovokasi respons inflamasi. Sel endotel mulai menghasilkan molekul adhesi sel permukaan seperti VCAM-1, menyebabkan monosit dan limfosit-T untuk menempel pada endotelium dan kemudian bermigrasi ke dalam dengan masuk diantara sel endotel. Monosit dan limfosit-T tertarik ke tempat-tempat yang cedera disebabkan oleh *chemoattractant cytokines* (kemokin). Sel endotel juga dapat berubah bentuk, tergantung pada tingkat permeabilitas cairan, lipid, leukosit. Partikel lipoprotein terutama LDL (*low-density lipoprotein*) masuk ke dinding arteri dan mengalami oksidasi. Oksidasi LDL di dinding arteri terjadi karena paparan nitrat oksida, makrofag, dan beberapa enzim seperti lipoksigenase. Ketika LDL bermigrasi ke intima, maka monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan mulai mengambil LDL teroksidasi yang masuk ke intima. Makrofag akan

mempertahankan lipid yang dihasilkan dan saat memadat menghasilkan sel busa. Kemudian sel busa akan mengalami apoptosis dan mati, tetapi lipid akan terakumulasi di intima dan membentuk lesi lemak. Lesi yang tumbuh dapat merusak lumen arteri sehingga membentuk plak (LaMorte, W.W. 2016)



Gambar 2.4 Mekanisme Terbentuknya Plak Aterosklerosis (LaMorte, W.W. 2016)

2.4.2 Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik adalah stroke yang disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah di otak atau di sekitar otak sehingga menyebabkan pendarahan pada otak. Darah dari jantung dipompa ke seluruh tubuh melalui jaringan pembuluh darah dan darah ini mengandung oksigen dan nutrisi yg penting bagi otak (Stroke Association, 2012).

Pada sekitar 5% kasus, perdarahan terjadi pada permukaan otak (subarachnoid haemorrhage). Stroke hemoragik juga dapat terjadi karena pecahnya pembuluh darah yang disebabkan oleh pembuluh darah yang melebar

(aneurisma) dan degenerasi pembuluh darah. Stroke hemoragik dibagi menjadi 2 macam, yaitu (Gund, M.B, 2013):

2.4.2.1 Pendarahan intracerebral

Pendarahan intracerebral adalah pendarahan yang disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah dan akumulasi darah di dalam otak. Hal ini merupakan akibat dari kerusakan pembuluh darah yang disebabkan oleh hipertensi kronis, malformasi vaskular, atau obat-obatan tertentu yang penggunaannya dapat menyebabkan peningkatan tingkat pendarahan, seperti antikoagulan, trombolitik, dan agen antiplatelet.

2.4.2.2 Perdarahan subarachnoid

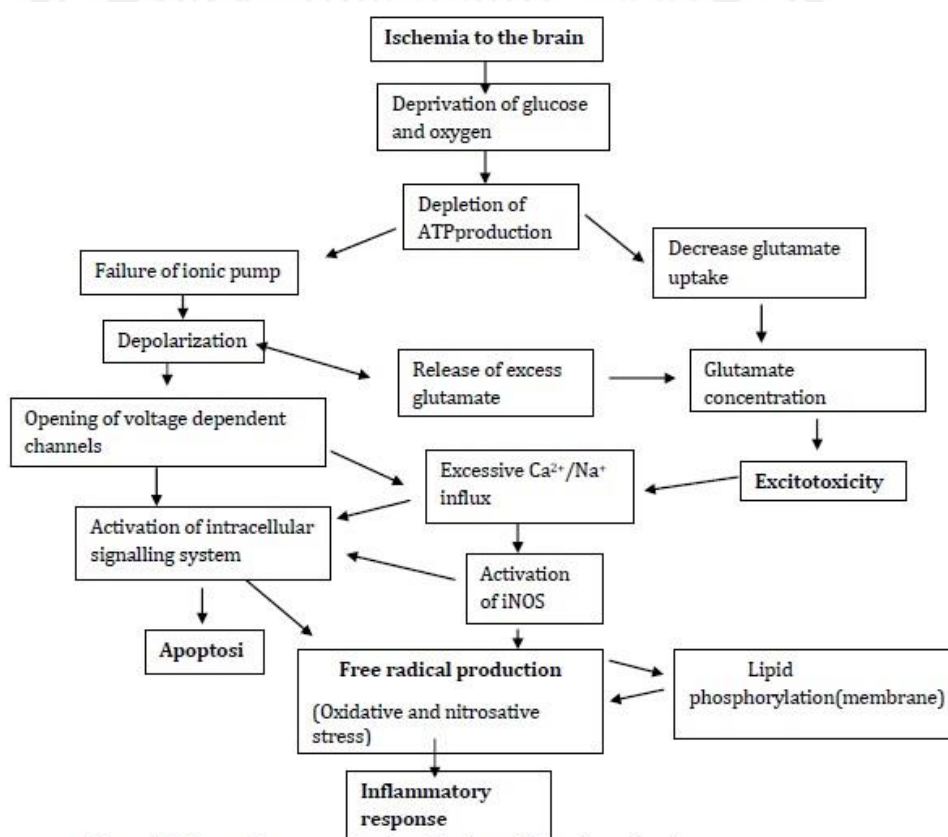
Pendarahan subarachnoid adalah darah yang menetap dan semakin lama semakin banyak pada ruang subarachnoid dari dura otak atau pada permukaan otak. Pendarahan subarachnoid biasanya disebabkan oleh trauma pada kepala atau pecahnya aneurisma otak.

2.5 Patofisiologi Stroke Iskemik

Patofisiologi dari stroke iskemik adalah kurangnya aliran darah yang cukup untuk perfusi ke jaringan otak, karena arteri yang menyempit atau tersumbat mengarah ke atau di dalam otak. Stroke iskemik secara luas dapat dibagi menjadi stroke trombotik dan emboli (Gund, B. M., 2013). Hal tersebut dapat menyebabkan penurunan atau gangguan dalam aliran darah otak dan mempengaruhi fungsi neurologis karena terjadinya penurunan tingkat glukosa dan oksigen ke jaringan. Sekitar 45% dari stroke iskemik disebabkan oleh terbentuknya trombus pada arteri kecil atau besar, kemudian 20% disebabkan oleh emboli, dan lain-lain disebabkan oleh penyebab yang tidak diketahui (Kanyal, N., 2015).

Stroke iskemik adalah penyakit yang kompleks dengan beberapa variabel etiologi dan manifestasi klinis. Dalam waktu 10 detik setelah aliran otak terhambat maka terjadi kegagalan metabolisme jaringan otak. Perlambatan aktivitas listrik dan disfungsi otak secara klinis ditunjukkan dengan alat elektroensefalografi (Kanyal, N., 2015).

Ketika aliran darah tidak mengalir ke otak maka otak akan kekurangan oksigen dan glukosa sehingga akan kekurangan ATP/energi. Ketika kekurangan ATP maka terjadi penurunan pengambilan kembali glutamat dan kegagalan pompa ionik. Saat terjadi kegagalan pompa ionik maka terjadi depolarisasi neuron dan menyebabkan peningkatan influx $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ sehingga terbukanya sistem sinyal intraseluler kemudian terjadi apoptosis. Terbukanya sistem sinyal intraseluler menyebabkan produksi radikal bebas meningkat dan ada respon inflamasi. Kemudian ketika terjadi penurunan pengambilan kembali glutamat maka untuk mengimbangnya maka saat depolarisasi mengeluarkan glutamat berlebih sehingga kadar glutamat meningkat dan terjadi eksitoksisitas. Karena terjadi eksitoksisitas maka terjadi peningkatan influx $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ sehingga mengaktifkan iNOS dan menyebabkan produksi radikal bebas meningkat lalu menyebabkan respons inflamasi (Kanyal, N., 2015).



Gambar 2.5 Patofisiologi stroke iskemik (Kanyal, N., 2015)

Pada aterosklerosis karotid, akumulasi lipid secara terus menerus dan sel inflamasi pada arteri yang terinfeksi, dikombinasi dengan hipertrofi dari sel arteri otot halus, menghasilkan pembentukan plak. Akhirnya, tegangan dapat

menyebabkan pecahnya plak, terpaparnya kolagen, agregasi platelet, dan pembentukan gumpalan darah. Gumpalan darah tetap berada pada pembuluh darah, menyebabkan oklusi lokal, atau berkeliling sebagai emboli dan akhirnya menetap dalam sebuah pembuluh darah serebral. Pada kasus emboli kardiogenik, stasis darah di atrium atau di ventrikel jantung menyebabkan pembentukan gumpalan yang dapat lepas dari pembuluh darah jantung kemudian berpindah tempat melalui aorta ke daerah sirkulasi serebral. Hasil akhir dari pembentukan trombus dan emboli pada oklusi arteri adalah penurunan aliran darah ke otak dan menyebabkan oklusi iskemik distal (Dipiro *et al.*, 2011).

Aliran rata-rata darah otak normal adalah 50 mL/100 g per menit, keadaan ini dipertahankan dengan proses yang disebut sebagai autoregulasi cerebral. Pembuluh darah otak melebar dan menyempit dalam menanggapi perubahan tekanan darah, tetapi proses ini dapat terganggu oleh aterosklerosis, hipertensi kronis, dan cedera akut, seperti stroke. Ketika aliran darah otak lokal menurun di bawah 20 mL/100 g per menit, maka iskemik dapat terjadi, dan ketika pengurangan lebih lanjut, yaitu konstan di bawah 12 mL/100 g per menit, maka terjadi kerusakan otak permanen, yang disebut infark. Jaringan yang iskemik tapi masih mampu mempertahankan integritas membran disebut sebagai penumbra iskemik karena biasanya mengelilingi inti infark. Penumbra ini dapat di atasi melalui intervensi terapeutik (Dipiro *et al.*, 2011).

Pengurangan dalam penyediaan nutrisi pada sel yang iskemik menyebabkan penurunan fosfat energi tinggi (misalnya, adenosine triphosphate/ATP) , akumulasi kalium pada ekstraseluler, natrium intraseluler, dan air, yang pada akhirnya mengarah pada pembengkakan sel dan menyebabkan sel lisis. Pada iskemik, besarnya produksi radikal bebas mengalami peningkatan sehingga meninggalkan molekul reaktif yang dapat menyerang membran sel dan berkontribusi terhadap asidosis intraselular. Kemudian intervensi target dalam proses patofisiologis terlibat setelah iskemik serebral, termasuk pengaktifan sel-sel inflamasi, mulai dari 2 jam setelah onset iskemik dan berlangsung selama beberapa hari, dan juga inisiasi apoptosis, atau sel mati yang terprogram, diduga terjadi berjam-jam setelah serangan akut dan dapat mengganggu pemulihan dan perbaikan jaringan otak. (Dipiro *et al.*, 2011).

2.6 Faktor Resiko Stroke

Stroke menjadi penyebab kematian dini dan kecacatan tertinggi pada negara-negara berpenghasilan rendah sampai menengah seperti India. Hal ini sebagian besar didorong oleh peningkatan prevalensi faktor resiko. Faktor resiko adalah faktor yang dapat meningkatkan kemungkinan seseorang untuk menderita suatu penyakit (Sorganvi, *et al.*, 2014). Faktor resiko stroke dibagi menjadi 2 macam, yaitu (AHA, 2015):

2.6.1 Faktor resiko yang dapat dimodifikasi

2.6.1.1 Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko yang paling penting untuk stroke iskemik. Dinding arteri serebral akan mengeras dan lapisan intima akan menebal karena hipertensi jangka panjang. Hipertensi juga dapat menyebabkan aterosklerosis atau mempercepat perkembangannya. Ketika pada lumen pembuluh darah terbentuk stenosis atau trombosis serebral maka pasien akan menderita stroke iskemik (Zuo, *et al.*, 2014).

2.6.1.2 Merokok

Merokok dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah. Merokok juga meningkatkan resiko terjadinya atherosklerosis sehingga pembuluh darah menjadi sempit dan menghambat aliran darah untuk mengantarkan nutrisi ke jaringan. Karena penyumbatan aliran darah ini maka bekuan darah sangat mungkin untuk terbentuk (Stroke Association, 2012).

2.6.1.3 Diabetes

Diabetes dapat meningkatkan resiko terjadinya stroke karena diabetes menyebabkan tingginya kadar glukosa dalam darah sedangkan jaringan tidak mendapat energi dan semakin lama dapat menyebabkan peningkatan penumpukan lemak dan gumpalan darah di dalam dinding pembuluh darah. Penyumbatan di pembuluh darah menyebabkan otak tidak mendapat asupan oksigen sehingga menyebabkan stroke (National Stroke Association, 2013).

2.6.1.4 Kolesterol tinggi

Kolesterol tinggi meningkatkan risiko terjadi penyumbatan pada pembuluh darah. Jika arteri yang mengarah ke otak tersumbat, maka stroke dapat terjadi (AHA, 2015).

2.6.1.5 Obesitas

Obesitas dapat meningkatkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular karena obesitas erat kaitannya dengan tingkat kolesterol tinggi, hipertensi, diabetes yang merupakan faktor resiko lain dari stroke (Walter *et al.*, 2012). **Serangan Iskemik Transien**

Serangan iskemik transien adalah episode singkat dari gejala stroke yang dapat berlangsung selama beberapa menit sampai 24 jam, tetapi biasanya tidak menyebabkan kerusakan permanen atau cacat. Serangan iskemik transien adalah tanda peringatan yang serius dari stroke. Sebanyak 40% orang yang mengalami serangan iskemik transien menjadi stroke. Tetapi penyakit stroke dan serangan iskemik transien dapat dicegah melalui perubahan gaya hidup, operasi, obat, atau kombinasi dari ketiga metode (Gund, B.M., 2013).

2.6.1.6 Konsumsi alkohol

Jika konsumsi alkohol dalam jumlah kecil (<40 g/hari alkohol) dapat mengurangi risiko penyakit jantung koroner moderate. Namun, jika konsumsi dalam jumlah besar (>50 g/hari) maka dikaitkan dengan peningkatan mortalitas dari stroke, kanker, kecelakaan kendaraan, dan sirosis (Dipiro *et al.*, 2011).

2.6.2 Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi

2.6.2.1 Umur

Stroke dianggap sebagai penyakit orang tua, tapi insiden harga untuk stroke pediatrik telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Meskipun kelompok usia yang lebih muda (25-44 tahun) lebih rendah risiko stroke, beban kesehatan masyarakat tinggi dalam populasi tersebut karena hilangnya produktivitas dan upah pertahun relatif lebih besar. Efek kumulatif penuaan pada sistem kardiovaskular dan progresif sifat faktor risiko stroke selama jangka waktu yang secara substansial meningkatkan risiko stroke iskemik dan perdarahan intraserebral (ICH). Risiko stroke iskemik dan ICH ganda selama dekade setiap berturut-turut setelah umur 55 tahun (Goldstein, 2011).

2.6.2.2 Jenis kelamin

Stroke lebih banyak terjadi pada pria dibandingkan pada wanita. Baik stroke iskemik maupun stroke hemoragik. Pria memiliki rentang usia tertentu dimana resiko terjadinya stroke lebih besar dibandingkan pada wanita. Namun

terdapat pengecualian pada usia 35-44 tahun dan atau pada usia >85 tahun, dimana pada rentang usia tersebut faktor resiko terjadinya stroke lebih besar terjadi pada wanita (American Stroke Association, 2009). Faktor penggunaan kontrasepsi oral pada wanita memicu peningkatan terjadinya stroke sehingga faktor resiko stroke meningkat pada wanita berusia produktif 35-44 tahun. Faktor resiko pada pria meningkat dengan terjadinya penyakit kardiovaskular (Goldstein, 2011).

2.6.2.3 Keturunan dan ras

Terdapat perbedaan antara ras dan etnis dalam tingkat insiden dan kematian akibat stroke iskemik seperti yang ditunjukkan pada tabel di bawah. Alasan yang tepat untuk perbedaan ini tidak jelas, kemungkinan disebabkan oleh faktor genetik, geografis, diet, dan faktor budaya. Selain itu, kejadian faktor risiko stroke seperti hipertensi, diabetes, dan hiperkolesterolemia berbeda antar kelompok ras (Koda-kimble, *et al*, 2009).

Tabel II.1 Epidemiologi Stroke Berdasarkan Ras atau Etnis (Koda-kimble, *et al*, 2009).

Ras/Etnis	Insiden stroke (per 100.000 orang)	Mortalitas (per 100.000 orang)
<i>Overall</i>	208	54.3
<i>Black man</i>	323	78.8
<i>Black woman</i>	260	69.1
<i>White man</i>	167	51.9
<i>White woman</i>	138	50.5
<i>Hispanic man</i>		44.3
<i>Hispanic woman</i>		38.6
<i>Asian man</i>		50.8
<i>Asian woman</i>		45.4
<i>Native american man</i>		37.1
<i>Native american woman</i>		38

2.6.2.4 Riwayat stroke.

Seseorang yang telah memiliki riwayat stroke yang berisiko lebih tinggi terjadi rekurensi stroke (AHA, 2015). Setelah mengalami stroke, pasien dan keluarga pasien memusatkan upaya pada rehabilitasi dan pemulihan. Namun, untuk mencegah rekurensi stroke juga merupakan hal yang penting (Gund, B.M., 2013).

2.7 Tanda dan Gejala Stroke

Tanda utama stroke atau cerebrovascular accident (CVA) adalah serangan mendadak dan terjadi satu atau lebih defisit neurologik fokal. Defisit tersebut mungkin mengalami perbaikan dengan cepat, mengalami perburukan progresif, atau menetap. Aktivitas kejang biasanya bukan merupakan gambaran stroke (Hartwig, 2006).

Gejala stroke terlihat tergantung pada apa bagian dari otak rusak. Dalam beberapa kasus, seseorang bahkan tidak menyadari bahwa ia telah mengalami stroke. Gejala biasanya terjadi tiba-tiba dan tanpa peringatan, atau gejala ini dapat muncul dan tidak muncul kembali untuk hari pertama atau kedua. Gejala yang timbul biasanya paling parah ketika serangan stroke pertama terjadi dan lambat laun semakin memburuk (Gund, B.M., 2013). Pada stroke iskemik maupun stroke pendarahan memiliki manifestasi klinis berupa gejala seperti kelemahan, ketidakmampuan untuk berbicara, kehilangan penglihatan, vertigo, atau jatuh, defisit neurologis pada pemeriksaan fisik tergantung pada daerah otak yang terlibat (Wells, *et al.*, 2015).

Sekitar 20% dari stroke iskemik didahului oleh serangan iskemik transien dan 10-15% pasien serangan iskemik transien memiliki stroke dalam waktu 3 bulan. Serangan iskemik transien adalah episode singkat dari gejala stroke yang dapat berlangsung dari beberapa menit sampai 24 jam, tetapi biasanya tidak menimbulkan kerusakan permanen atau cacat. Gejala sensorik mempengaruhi wajah atau anggota badan biasanya menunjukkan iskemik di wilayah karotid, tetapi belum diketahui apakah serangan tersebut berasal dari karotid atau dari vertebrobasilar. Gejala sensorik menunjukkan serangan iskemik transien vertebrobasilar ketika mempengaruhi wajah atau anggota badan bilateral (Norrring, B., 2014).

2.8 Pemeriksaan Penunjang

Stroke merupakan diagnosis klinik. Pemeriksaan penunjang ditujukan untuk mencari penyebab, mencegah rekurensi, dan pada pasien yang berat mengidentifikasi faktor-faktor yang dapat menyebabkan perburukan fungsi SSP. Pemeriksaan penunjang yang biasa dilakukan pada pasien stroke meliputi: (1)

Darah lengkap dan LED, (2) Ureum, elektrolit, glukosa, dan lipid, (3) Rontgen dada dan EKG, (4) CT *scan* kepala (Ginsberg L., 2008).

Hasil CT *scan* perlu diketahui terlebih dahulu sebelum dilakukan terapi dengan obat antikoagulan atau agregasi platelet. CT *scan* dibedakan menjadi dua yaitu, CT *scan* non kontras yang digunakan untuk membedakan antara stroke hemoragik dengan stroke iskemik yang harus dilakukan untuk mengantisipasi kemungkinan penyebab lain yang memberikan gambaran klinis menyerupai gejala infark atau perdarahan di otak, misalnya adanya tumor. Sedangkan yang kedua adalah CT scan kontras yang digunakan untuk mendeteksi malformasi vaskular dan aneurisma (Lumbatobing S.M, 2001).

2.9 Penatalaksanaan Stroke

Penatalaksanaan dalam manajemen stroke akut membutuhkan pendekatan langsung, dinamis, dan individual pada pasien. Kebanyakan intervensi terapi untuk stroke yang efektif jika pasien diobati masih pada beberapa jam onset awal stroke. Tujuan keseluruhan dari manajemen stroke akut adalah untuk melanjutkan kelangsungan hidup dan mengurangi beban stroke untuk kualitas hidup yang lebih baik (Norrving, B., 2014).

Pendekatan awal untuk pasien stroke akut adalah memastikan sistem pernafasan dan fungsi jantung. Gejala-gejala stroke yang timbul harus dievaluasi untuk menentukan terapi reperfusi. Pasien dengan tekanan darah tinggi harus ditangani karena hal ini dapat berisiko menurunkan aliran darah yang dapat memperburuk gejala. Tekanan darah tersebut harus diturunkan jika melebihi 220/120 mmHg atau terbukti adanya diseksi aorta, infark miokard akut, edema pulmonar atau ensefalopati hipertensi. Obat untuk menurunkan tekanan darah yang dapat dipakai antara lain obat-obat short acting secara parenteral seperti labetalol, nikardipin, dan nitrogiserin. Kondisi pasien harus selalu dipantau untuk mencegah komplikasi memburuk (Dipiro *et al.*, 2015).

Tujuan utama dari terapi fase akut stroke adalah untuk meningkatkan hasil klinis. Sebagian besar pengaruh terapi, dan khususnya trombolisis, sangat tergantung waktu. Semakin cepat pemberian terapi maka semakin besar dampak hasil klinis (Norrving, B., 2014).

2.10 Terapi Khusus Stroke Iskemik

2.10.1 Terapi Trombolitik

Tujuan dari pengobatan trombolitik adalah untuk menghilangkan oklusi dan untuk memulihkan aliran darah ke jaringan hipoperfusi otak. Daerah hipoperfusi terdiri dari jaringan otak yang rusak ireversibel (inti infark) yang dikelilingi oleh parenkim otak (Iskemik penumbra). Iskemik penumbra dapat diperbaiki dengan oleh rekanalisasi pembuluh secara tepat waktu. Publikasi hasil dari *Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS), Studi dari *Recombinant Tissue Plasminogen Activator* (rtPA) pada Desember 1995 telah mengakhiri 'era pre-trombolitik' dalam pengelolaan stroke akut. Kemudian pada tahun 1996, berdasarkan laporan dari NINDS, *Food and Drug Administration* (FDA) menyetujui rtPA untuk digunakan pada awal stroke iskemik akut (Norrving, B., 2014). salah satu contoh obat golongan rtPA adalah alteplase. Pemberian alteplase dimulai pada waktu 4,5 jam dari onset untuk mengurangi gejala kecacatan dari stroke iskemik. Kepatuhan terhadap protokol yang ketat adalah hal yang penting untuk mencapai hasil yang positif. Dosis pemberian obat alteplase adalah alteplase 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg), diinfuskan IV selama lebih dari 1 jam dan diberikan sebagai bolus awal 10% selama 1 menit. Hindari antikoagulan dan terapi antiplatelet selama 24 jam. Selain itu, pantau peningkatan *Blood Pressure*, respon, dan perdarahan pada pasien (Wells, *et al.*, 2015).

2.10.2 Terapi Anti Platelet

Antiplatelet berfungsi untuk mencegah menggumpalnya trombosit darah dan mencegah terbentuknya trombus atau gumpalan darah yang dapat menyumbat lumen pembuluh darah. Obat ini terutama dapat digunakan pada pasien yang mengalami stroke iskemik atau TIA (Junaidi, 2011).

The American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) merekomendasikan pemberian terapi antiplatelet digunakan sebagai terapi pencegahan stroke iskemik sekunder. Aspirin, klopidothrombolol maupun kombinasi antara *extended-release* dipyridamol dan aspirin (ERDP-ASA) merupakan terapi antiplatelet yang direkomendasikan (Fagan dan Hess, 2008).

Pemberian aspirin 160-325 mg/hari dimulai antara 24 dan 48 jam setelah selesai terapi alteplase dapat mengurangi angka kematian dan kecacatan (Wells, *et*

al., 2015). Hasil dari *randomized control trial double blind*, studi intervensi menunjukkan hasil yang sederhana tetapi signifikan bila aspirin dimulai dalam 48 jam setelah onset. Untuk tiap 1000 pasien yang diobati, sebanyak 13 pasien pada akhir *follow-up* dapat mandiri dan hidup. Antiplatelet lain seperti clopidogrel, dipyridamole, atau kombinasinya belum dievaluasi pada fase akut stroke iskemik (Norrving, B., 2014).

Clopidogrel merupakan penghambat agregasi platelet dengan mengikat reseptor ADP irreversibel pada permukaan trombosit (Simon et al, 2009). Sidang CAPRIE menunjukkan bahwa clopidogrel (75 mg/ hari) sedikit lebih efektif daripada aspirin (325 mg/hari) dalam pencegahan hasil serius pembuluh darah berisiko tinggi (stroke, infark miokard, kematian pembuluh darah). Percobaan ini menunjukkan penurunan risiko relatif 8,7 % untuk clopidogrel melebihi aspirin, dengan sama besarnya pengurangan risiko terlihat untuk hasil stroke saja (7,3%) (Glover, 2007).

2.10.3 Terapi Neuroprotektan

Dalam beberapa tahun terakhir, peran obat neuroprotektan dalam meningkatkan fungsi neurologis dan kognitif pada pasien stroke telah di tekankan. Berbagai obat untuk melindungi saraf termasuk Piracetam, Edavarone, Citicholine (Ashraf, *et al.*, 2014). Neuroprotektan secara khusus didefinisikan sebagai "perlindungan neuron" dan berpotensi digunakan untuk melindungi otak dalam sejumlah kondisi otak yang berbeda termasuk penyakit Parkinson, cedera otak traumatis dan stroke iskemik. Agen farmakologis yang dapat mencegah pembentukan gumpalan seperti antitrombotik atau antiplatelets, dan untuk memecah gumpalan seperti trombolitik, juga dapat menghasilkan pelindung saraf, agen ini terutama menargetkan pembuluh darah otak yang disebut neuroprotektan ekstrinsik atau tidak langsung. Agen yang langsung bertindak atas saraf itu sendiri dianggap neuroprotektan langsung. Dalam kaskade ini, banyak target molekul farmakologi dapat dimodulasi untuk menghasilkan pelindung saraf. Beberapa peristiwa molekuler yang dapat ditargetkan oleh neuroprotektan meliputi antara lain: pelepasan glutamat, aktivasi reseptor glutamat, excitotoxicity, masuknya Ca^{2+} ke dalam sel, disfungsi mitokondria, aktivasi banyak enzim intraseluler,

produksi radikal bebas, produksi oksida nitrat, apoptosis, dan inflamasi (Minnerup J, 2012).

2.10.4 Terapi Antikoagulan

Antikoagulan adalah obat yang digunakan untuk mencegah adanya bekuan darah dengan jalan menghambat pembentukan atau menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah. Antikoagulan digunakan untuk mencegah dan meluasnya trombus dan emboli. Antikoagulan oral dan heparin menghambat pembentukan fibrin dan digunakan sebagai profilaktik untuk mengurangi insiden tromboemboli terutama pada vena. Pada trombus yang sudah terbentuk, antikoagulan hanya mencegah membesarnya trombus dan mengurangi kemungkinan terjadinya emboli, tetapi tidak memperkecil ukuran trombus (Dewoto, 2009).

Warfarin adalah vitamin K antagonis dan menghambat γ -karboksilasi faktor pembekuan II, VII, IX, dan X. Efeknya diukur dengan rasio normalisasi internasional (INR), yang merupakan waktu protrombin pasien dibagi dengan rata-rata PT normal, indeks sensitivitas internasional reagen yang digunakan: (1) $INR = 2,0-3,0$ biasanya terapi; beberapa katup jantung (mis Starr-Edwards) membutuhkan INR dari 3,0-4,0, (2) $INR \leq 2,0$ memberikan tindakan terapeutik yang tidak memadai dan kelebihan trombosis, (3) $INR > 3,0$ dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan. Meskipun warfarin cepat menghambat vitamin K dalam epoksida reduktase, penggumpalan atau plak protein yang produksinya akan terhambat dan memiliki waktu paruh setengah. Hal ini diperlukan penahan untuk penundaan terjadinya tindakan terapeutik (perpanjangan INR) selama beberapa hari. Oleh karena itu, jika antikoagulan diperlukan untuk memiliki efek langsung, heparin dan/atau warfarin harus digunakan. Efek samping dari terapi warfarin meliputi pendarahan yang dapat terjadi dimana saja (Davey P, 2014).

Heparinoid atau *low molecular weight heparin* (LMWH) dapat diberikan pada terapi fase akut yang disebabkan oleh emboli, asalkan tekanan darah sistolik tidak lebih dari 180 mmHg masih bisa diberikan sampai 72 jam setelah onset terutama untuk infark yang luas. Dosis heparin dimulai dengan 5000 unit intravena bolus dan dilanjutkan 1000 unit/jam. Dosis heparin bervariasi tergantung pada berat badan pasien dengan lama pemberian 5-7 hari. Untuk

mengatasi timbulnya trombositopeni, maka perlu dilakukan hitung platelet setiap hari. *Tromboplastin time* antara 2-2,5 menit saat masuk dan diperiksa paling tidak tiap 12 jam untuk melakukan penyesuaian dosis. Dapat juga diberikan coumarin, dicumarol (Junaidi, 2011).

2.10.5 Terapi Anti Hipertensi

Berdasarkan keterangan PERDOSSI 2011 mengenai guideline stroke, sebagian besar (70-94%) pasien stroke akut mengalami peningkatan tekanan darah sistolik >140 mmHg. Penelitian di Indonesia didapatkan kejadian hipertensi pada pasien stroke akut sekitar 73,9%. Sebesar 22,5- 27,6% diantaranya mengalami peningkatan tekanan darah sistolik >180 mmHg (BASC: Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration 201; IST : International Stroke Trial 2002). Penurunan tekanan darah yang tinggi pada stroke akut adalah tindakan yang tidak dianjurkan, karena kemungkinan dapat memperburuk keluarga neurologis. Pada sebagian besar pasien, tekanan darah akan turun dengan sendirinya dalam 24 jam pertama setelah onset serangan stroke (Perdossi, 2011).

Pasien dengan riwayat stroke sebelumnya atau penyakit kardiovaskular, pengobatan dengan obat antihipertensi, khususnya ACE inhibitor, mungkin bermanfaat bahkan tanpa adanya hipertensi yang jelas. Dalam *perindopril protection against recurrent stroke study* (PROGRESS), pasien normotensif menerima perindopril (ACE-inhibitor) dengan atau tanpa indapamide (diuretik) mengalami penurunan 28% pada kejadian stroke berulang dibandingkan dengan mereka yang menerima plasebo (Fitzsimmons & Lazzaro, 2012).

Kalsium merupakan elemen penting untuk kontraksi semua otot sel. Kalsium bebas juga perlu untuk pembentukan impuls AV jantung. Kadar ion kalsium ekstrasel beberapa ribu kali lebih besar dibandingkan dengan kadar ion kalsium intrasel. Pada hal-hal tertentu seperti terjadinya rangsangan, dapat menyebabkan terjadinya depolarisasi membran sel yang menyebabkan terjadinya influx Ca^{2+} yang melintasi membran dan masuk ke intrasel. Antagonis kalsium menghambat pemasukan ion Ca^{2+} ke intrasel sehingga dapat mengurangi penyaluran impuls dan kontraksi miokard serta dinding pembuluh. Senyawa ini tidak mempengaruhi kadar ion Ca^{2+} di plasma (Tjay dan Raharja, 2010).

Angiotensin reseptor bloker merupakan antagonis kompetitif dari angiotensin II pada reseptor AT1, yang menyebabkan penurunan resistensi perifer tanpa adanya reflek peningkatan denyut jantung dan menurunkan kadar aldosteron. ARB tidak menimbulkan efek bradikin yang menyebabkan munculnya efek samping batuk seperti pada penggunaan ACE I (Fagan dan Hess, 2008). Zat ini lebih efektif dibandingkan dengan ACE I karena jalur kedua melalui enzim chymase juga dihambat. Dengan demikian efek-efek angiotensin II diblokir seperti peningkatan tekanan darah, ekskresi kalium, retensi natrium dan air. Zat-zat ini menimbulkan vasodilatasi (terutama dari pembuluh nadi), penekanan aktivitas RAAS yaitu penurunan produksi aldosteron yang mengakibatkan bertambahnya ekskresi natrium dan air serta berkurangnya ekskresi kalium. Golongan ARB terdiri dari antara lain losartan, valsartan, irbesartan, candesartan dan olmesartan (Tjay dan Raharja, 2010).

2.10.6 Terapi Dislipidemia

Peningkatan kadar lipid pada tubuh merupakan bagian dari beberapa faktor risiko terjadinya stroke iskemik, meskipun hal ini tidak disampaikan pada setiap penelitian karena kurang spesifik. Kadar lipid mempengaruhi terjadinya plak arterosklerosis sehingga dapat menjadi faktor resiko terjadinya stroke iskemik (Furie, *et al.*, 2011).

Berdasarkan Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) menyatakan bahwa kematian akibat stroke non-hemoragik meningkat secara progresif pada penderita dengan level kolesterol yang cukup tinggi. Sehingga diperlukan terapi dislipidemia untuk mengurangi faktor terjadinya stroke iskemik. Berdasarkan NCEP guideline diberikan terapi statin untuk menurunkan kadar kolesterol tubuh, dan atau diberikan terapi turunan fibrat (Mandal, 2013).

Obat golongan statin dapat mengurangi resiko stroke sekitar 30% pada pasien dengan penyakit arteri koronaria dan kadar lipid pada plasma yang meningkat. Terlepas dari kolesterol awal, terapi statin intensitas tinggi dapat mengurangi 50% LDL dan dapat digunakan untuk pencegahan stroke sekunder (Wells, *et al.*, 2015).

2.11 Terapi Neuroprotektan Pada Stroke Iskemik

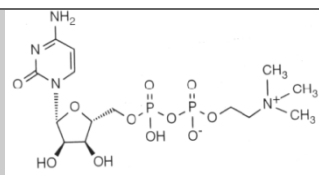
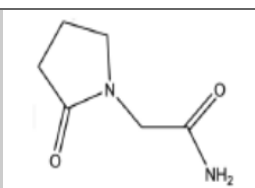
Neuroprotektan adalah terapi yang mempengaruhi jaringan otak untuk memperbaiki atau menunda terjadinya infark yang disebabkan oleh penyumbatan pada pembuluh darah (iskemik), tetapi bukan perfusi ulang jaringan. Karena terapi saraf cenderung aman dan berpotensi untuk memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh stroke iskemik maupun stroke hemoragik, maka terapi saraf di sarankan untuk dimulai sedini mungkin dalam terapi (Jauch *et. Al.*, 2013).

Terapi neuroprotektan berhubungan dengan patofisiologi dari stroke iskemik. Terapi neuroprotektan bertujuan untuk mengurangi tingkat keparahan dari stroke iskemik, seperti pada saat terjadi eksitoksisitas, menghambat terbentuknya radikal bebas, menghambat apoptosis, pengurangan kognitif (Chekman, *et al.*, 2014).

Terjadinya iskemik dapat menyebabkan terbentuknya radikal bebas dengan jumlah yang tinggi. Terutama oksigen reaktif, asam lemak bebas yaitu asam arakidonat yang di lepaskan pada saat terjadi iskemik melalui aksi fosfolipase C dan fosfolipase A2 yang diaktifkan oleh depolarisasi dan peningkatan Ca^{2+} pada masing -masing aksi. Sitikolin adalah obat yang merupakan prekursor dari fosfatidilkolin yaitu konstituen utama dari membran sel. Sitikolin bertindak sebagai pengikat radikal bebas dan dapat menstabilkan membran sel neuron (Chekman, *et al.*, 2014).

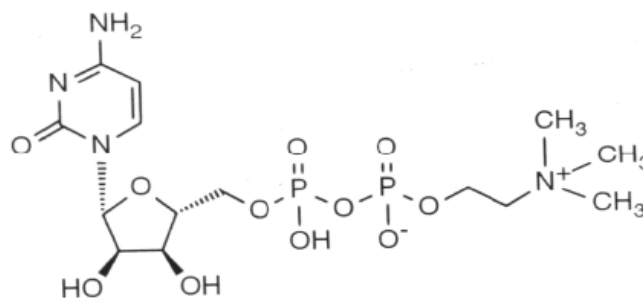
Penurunan kognitif dapat diatasi dengan obat nootropik. Salah satu obat nootropik adalah piracetam. Piracetam awalnya digunakan untuk mengatasi pusing dan gangguan kognitif yang terkait dengan penuaan, kemudian digunakan secara luas untuk meningkatkan kognitif pada pasien dengan ensefalopati yang disebabkan oleh cedera otak traumatis, stroke, iskemik, komplikasi karena operasi bypass dan mencegah disfungsi kognitif karena anestesi. Piracetam memodulasi efek inhibitor dan merangsang neurotransmitter di otak. Piracetam juga memiliki peran dalam meningkatkan ketersediaan oksigen dan permeabilitas membran sel mitokondria dalam tahap peralihan pada siklus krebs (Colucci, L., 2012).

Tabel II.2 Perbandingan Farmakokinetik Obat Neuroprotektan

Data	Sitikolin	Piracetam
Struktur kimia		
Berat Molekul	460.2708 (Anonim, 2016)	142.158 g/mol (Anonim, 2016)
Indikasi	stroke iskemik akut dan cedera trauma otak, memberikan perlindungan dan perbaikan neurovaskular (Secades, 2011)	Sebagai obat nootropik yang digunakan untuk mengobati gangguan neurologi seperti kognisi / membran, penyakit neurodegenerative, stroke / iskemik, dan stress serta kecemasan (Khare <i>et al.</i> , 2016)
Dosis	2x1000 mg diberikan secara intravena selama 3 hari kemudian dilanjutkan dengan oral 2x1000 mg selama 3 minggu (Perdossi, 2011)	Pemberian pertama 12 gram perinfus habis dalam 20 menit, dilanjutkan dengan 3 gram bolus intravena per 6 jam atau 12 gram/24 jam dengan drip kontinyu sampai dengan hari ke 4. Hari ke 5 sampai dengan akhir minggu ke 4 diberikan 4,8 gram 3 kali per hari secara oral. Minggu ke 5 - 12 diberikan 2,4 gram 2 kali sehari peroral (Perdossi, 2007)
Absorpsi	Cepat (Ashraf <i>et al.</i> , 2014)	Cepat (Khare <i>et al.</i> , 2016)
Waktu puncak	Satu jam setelah konsumsi diikuti oleh puncak yang lebih besar kedua pada 24 jam pasca-dosis (Ashraf <i>et al.</i> , 2014)	1,5 jam dari pemberian awal (Doijad <i>et al.</i> , 2012)
Metabolisme	Dimetabolisme di dinding usus dan hati (Ashraf <i>et al.</i> , 2014)	Tidak dimetabolisme dihati sehingga tidak membentuk metabolit apapun (Khare <i>et al.</i> , 2016)
Waktu paruh	56 jam (Ashraf <i>et al.</i> , 2014)	5 jam (Doijad <i>et al.</i> , 2012)
Bioavailabilitas	90% (Ashraf <i>et al.</i> , 2014)	100% (Doijad <i>et al.</i> , 2012)
Ekskresi	Melalui pernafasan dan urin(Ashraf <i>et al.</i> , 2014)	Melalui urin dengan melewati filtrasi glomerulus (Doijad <i>et al.</i> , 2012)
Efek samping	4% efek samping mengalami gejala pencernaan (mual, sakit perut, dan diare), dan <1% mengalami gejala kardiovaskular (tekanan darah rendah atau lambat atau tachycardia)(Wignall N.D, 2014)	Efek samping yang sedikit, namun kadang-kadang menunjukkan seperti kecemasan, insomnia, agitasi dan tremor (Khare <i>et al.</i> , 2016)

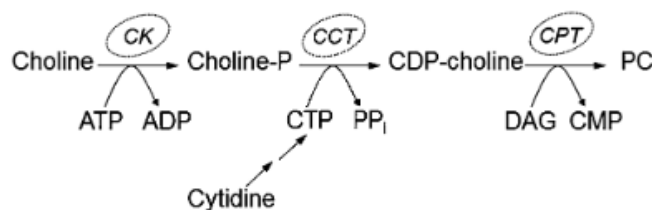
2.11 Terapi Sitikolin Pada Stroke Iskemik

Sitikolin pertama kali ditemukan oleh Kennedy pada tahun 1950-an. Mempunyai nama generik atau *Nonproprietary International Name* (INN) dari *cytidine-5'-diphosphocholine* (CDP-kolin, CDPCho) yang merupakan suatu bahan farmasi secara kimiawi identik dengan metabolit alami yang memiliki peran penting dalam sintesis fosfolipid (Grieb P, 2014).



Gambar 2.6 Struktur Kimia Sitikolin

Sitikolin (*CDP-choline*, *cytidine diphosphate kolin* atau *cytidine 5'-diphosphocholine*) berasal dari kelompok biomolekul sebagai "nukleotida" yang memiliki peran penting dalam metabolisme sel. Sitikolin merupakan prekursor asetikolin yang akan terdisosiasi menjadi kolin dan cystidin. Kolin dapat memasuki berbagai jalur biosintesis melalui perantara dari Sitikolin. Oleh karena itu, sitikolin memiliki efek penyimpanan kolin sistemik serta menghambat pemecahan fosfolipid membran (Mousavi S.A, 2010).



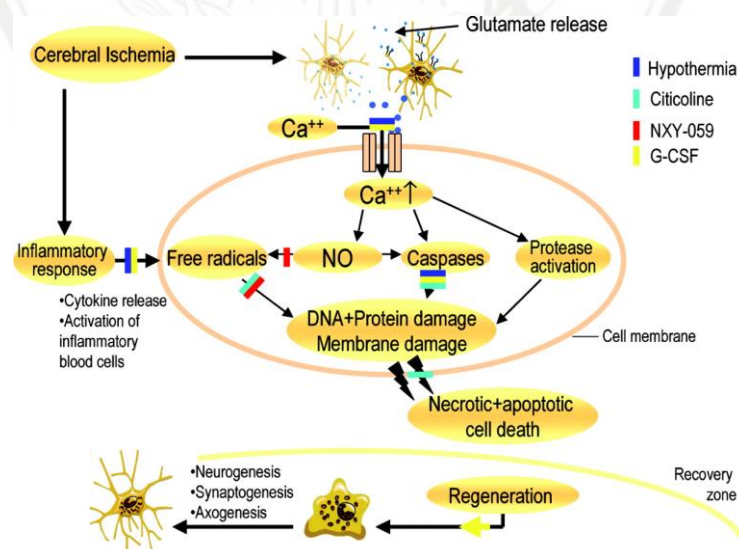
The cytidine-5'-diphosphocholine (CDP-choline) pathway of enzymatic synthesis of phosphatidylcholine. *ADP* adenosine diphosphate, *ATP* adenosine triphosphate, *CCT* choline phosphate cytidyltransferase, *CK* cytidine kinase, *CMP* cytidine monophosphate, *CPT* CDP-choline:1,2-diacylglycerol choline phosphotransferase, *CTP* cytidine triphosphate, *DAG* 1,2-diacylglycerol, *PC* phosphatidylcholine, *PP_i* pyrophosphate

Gambar 2.7 Jalur *cytidine-5'-diphosphocholine* dari sintesis enzimatik fosfatidikolin

2.11.1 Farmakologi

2.11.1.1 Mekanisme Kerja Sitikolin

Sitikolin memiliki efek menguntungkan pada fungsi neurologis. Mekanisme kerja sitikolin adalah meningkatkan sintesis fosfatidilkolin dan meningkatkan produksi asetilkolin. Pada saat seseorang menderita stroke iskemik maka sintesis fosfolipid otak terganggu. Pemberian sitikolin oral dapat meningkatkan kadar plasma kolin dan cytidine, yang dapat digunakan untuk mengembalikan kebutuhan plasma membran neuronal. Sitikolin memiliki efek yang berbeda pada sintesis fosfatidilkolin pada orang dewasa muda dengan orang dewasa tua. Fosfatidilkolin merupakan senyawa penting untuk integritas membran sel dan mengatasi penuaan. Data klinis menunjukkan bahwa uridin dan kolin adalah substrat yang bersirkulasi dengan bantuan sitikolin untuk meningkatkan sintesis membran fosfolipid di otak. Uridine melewati *blood brain barrier* dan diubah menjadi trifosfat uridin. Uridin akan langsung dikonversi menjadi cytidine trifosfat pada intraseluler. Sitikolin bermanfaat untuk pasien yang mengalami iskemik dengan mengurangi akumulasi asam lemak bebas di lokasi lesi, yang terjadi sebagai akibat dari kerusakan sel saraf. Setelah dimulainya iskemik, terjadi peningkatan yang signifikan pada asam arakidonat, gliserol, dan asam lemak bebas yang disebabkan oleh rusaknya membran neuronal (Gupta JK., 2016).



Gambar 2.8 Mekanisme Kerja Sitikolin (Fischer, M., *et al.*, 2006)

Sitikolin memiliki 3 mekanisme aksi yaitu memperbaiki membran neuronal melalui peningkatan sintesis fosfatidilkolin, lalu perbaikan membran

neuronal kolinergik yang rusak melalui potensiasi produksi asetilkolin, dan pengurangan penumpukan asam lemak bebas pada lokasi kerusakan saraf yang disebabkan oleh stroke (Pathan, A. B., *et al.*, 2012).

2.11.1.2 Indikasi

Indikasi utama dari sitikolin adalah untuk stroke iskemik akut dan cedera trauma otak. Efek sitikolin menggabungkan antara perlindungan dan perbaikan neurovaskular (Secades, *et al.*, 2015). Sitikolin juga dapat digunakan pada penyakit neurodegeneratif tertentu, seperti gangguan kognitif, demensia vaskular, dan pikun pada alzheimer (Secades, 2011).

2.11.1.3 Efek Samping

Dalam sebuah penelitian ini dilihat pemantauan obat sitikolin terdapat adanya potensi efek samping yang terjadi sekitar 95% dari seluruh pasien. Dari pasien yang tersisa, 4% efek samping mengalami gejala pencernaan (mual, sakit perut, dan diare), dan <1% mengalami gejala kardiovaskular (tekanan darah rendah atau lambat atau tachycardia) (Wignall N.D, 2014).

2.11.1.4 Dosis umum

Dosis penggunaan sitikolin pada stroke iskemik akut dengan adalah 2x1000 mg diberikan secara intravena selama 3 hari kemudian dilanjutkan dengan oral 2x1000 mg selama 3 minggu (Perdossi, 2011). Menurut Perdossi pada tahun 2004 sitikolin dapat diberikan dalam 24 jam sejak awal stroke. Dosis penggunaan sitikolin yaitu 250-1000 mg/hari dengan rute i.v, terbagi dalam 2 - 3 kali/hari selama 2 - 14 hari (Perdossi, 2004).

Profil keamanan dan toleransi sitikolin sangat baik dan efek samping jarang terjadi (tidak pernah berat) , namun apabila terjadi efek samping biasanya terdiri dari intoleransi pencernaan, ketidaknyamanan pencernaan dan gelisah. sitikolin disintesis oleh tubuh dari kolin dan makanan tertentu seperti hati, daging, kacang-kacangan, telur, dan sayuran yang merupakan sumber terbaik dari kolin (Kumar T.A, 2014).

2.11.1.5 Peringatan

Dalam keadaan akut dan gawat, sitikolin harus diberikan bersama-sama dengan obat-obat yang dapat menurunkan tekanan intrakranial atau obat hemostatik, suhu badan dijaga agar tetap rendah. Pada stroke hemoragik intraserebral jangan memberikan sitikolin dosis lebih dari 500 mg sekaligus, jadi harus dosis kecil 100 mg – 200 mg, 2 – 3 kali sehari. Pemberian secara intravena harus perlahan-lahan (Perdossi, 2011).

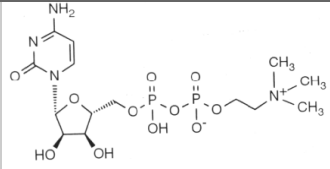
2.11.1.6 Sediaan Obat di Pasaran

Brainact Ampul: 250 mg, 500 mg, 1000 mg. Brainact tablet/sachet: 500 mg dan 1000 mg. Citicholine OGB HJ sediaan ampul Tiap mL mengandung sitikolin (CDP-Choline) 125 mg (Anonim, 2016). Actoline mengandung sitikolin 250 mg sediaan dus, berisi masing masing 5 ampul kandungan 250 mg/2 mL injeksi. Citicoline mengandung cytidine diphosphate choline 250 mg/2 mL, sediaan dus berisi 10 ampul, masing-masing ampul volume 2 mL injeksi. (BPOM, 2012)

2.11.2 Farmakokinetik

Sitikolin adalah senyawa larut air yang memiliki bioavailabilitas sekitar 90%. Sediaan oral sitikolin cepat diserap dan konsentrasi dalam plasma obat menunjukkan puncak bifasik. Puncak pertama terlihat 1 jam setelah dikonsumsi, kemudian puncak kedua pada 24 jam. Obat ini dimetabolisme terutama di dinding usus dan hati. Ekskresinya melalui pernafasan CO₂ dan urin dalam 2 tahap sesuai dengan kadar plasma bifasik. Waktu paruh ekskresi melalui pernafasan CO₂ adalah 56 jam dan waktu paruh ekskresi melalui urin adalah 71 jam. Enzim dalam metabolisme sitikolin adalah CTP: fosfokolin cytidylyl-transferase. Kolin dan cytidine adalah metabolit utama dari hidrolisis sitikolin. Dalam uji klinis sitikolin dapat diberikan melalui rute oral maupun intravena (Ashraf, *et al.*, 2014).

Tabel II.3 Farmakokinetik Sitikolin

Data	Sitikolin
Struktur kimia	
Berat Molekul	460.2708 (Anonim, 2016)
Indikasi	stroke iskemik akut dan cedera trauma otak, memberikan perlindungan dan perbaikan neurovaskular (Secades, 2011)
Dosis	2x1000 mg diberikan secara intravena selama 3 hari kemudian dilanjutkan dengan oral 2x1000 mg selama 3 minggu (Perdossi, 2011)
Absorpsi	Cepat (Ashraf <i>et al.</i> , 2014)
Waktu puncak	Satu jam setelah konsumsi diikuti oleh puncak yang lebih besar kedua pada 24 jam pasca-dosis (Ashraf <i>et al.</i> , 2014)
Metabolisme	Dimetabolisme di dinding usus dan hati (Ashraf <i>et al.</i> , 2014)
Waktu paruh	56 jam (Ashraf <i>et al.</i> , 2014)
Bioavailabilitas	90% (Ashraf <i>et al.</i> , 2014)
Ekskresi	Melalui pernafasan dan urin (Ashraf <i>et al.</i> , 2014)
Efek samping	4% efek samping mengalami gejala pencernaan (mual, sakit perut, dan diare), dan <1% mengalami gejala kardiovaskular (tekanan darah rendah atau lambat atau tachycardia)(Wignall N.D, 2014)

2.12 Evidence Based Medicine

Sebuah penelitian dari Davalos, *et al.*, 2012, pada 2298 pasien stroke iskemik akut yang menyetujui untuk mengikuti penelitian secara randomisasi, diberikan sitikolin atau placebo dalam waktu 24 jam setelah onset gejala dengan dosis 1000 mg tiap 12 jam secara intravena pada 3 hari pertama dan dilanjutkan secara peroral dengan dosis 2x500 mg tablet yang diberikan tiap 12 jam dengan total 6 minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sitikolin aman,

tetapi tidak memberikan bukti khasiat untuk pengobatan stroke iskemik akut sedang sampai berat.

Mittal dkk., pada tahun 2012 melakukan studi perbandingan edaravone dan sitikolin pada pasien stroke iskemik akut dengan metode randomisasi yang dibagi menjadi 3 grup, yaitu grup Sitikolin (C), Edaravone (E) dan grup kontrol (N) yang tidak diberi agen neuroprotektan dan hanya diberi terapi tambahan. Edaravone dengan dosis 30 mg tiap 12 jam secara infus i.v selama 60 menit untuk 14 hari dan sitikolin 2x500 mg untuk 6 minggu. Penelitian dilakukan selama 3 bulan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi Edaravone menghasilkan *outcome* terapi yang lebih baik pada pasien stroke iskemik akut dibandingkan dengan sitikolin dan grup kontrol.

Kombinasi dari sitikolin dan piracetam tersedia di pasar sebagai kombinasi dosis tetap tablet *coated-film* dengan dosis sitikolin 500 mg dan piracetam 800 mg. Telah disetujui oleh *Drug Controller General of India* (DCGI) pada tahun 2010. Obat kombinasi sitikolin dan piracetam ini berfungsi untuk memberi nutrisi dan sebagai suplemen untuk meningkatkan kemampuan kognitif, dan direkomendasikan sebagai rejimen pengobatan di beberapa klinik penuaan (Pathan, A. B., *et al.*, 2012).

Dalam model eksperimental stroke, sirtinol, inhibitor spesifik SIRT1, SIRT1 adalah Sirtuin1 (SIRT1; silent information regulator 1) yaitu anggota dari sirtuin pada deasetil histone kelas III yang terlibat dalam berbagai fungsi seluler. menunjukkan bahwa sitikolin dan aktivator SIRT1 memiliki efek sinergis yang kuat yang mengarah ke pengurangan 60% volume infark setelah oklusi arteri serebri (MCAO) yang digunakan bersama-sama pada dosis individual sub efektif dari obat (Hurtado, O., *et al.*, 2013).

Pada studi sistematik review dan meta analisis yang dilakukan Secades et al, pada tahun 2016 dalam "*Citicholine For Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review And Formal Meta Analysis Of Randomized, Double Blind, And Placebo-Controlled Trials*", pasien yang mendapat sitikolin dengan dosis tertinggi pada 24 jam pertama tanpa tambahan pengobatan rTPA harus dipertimbangkan kembali keuntungan yang di dapatkan. Efek dari sitikolin berkurang secara bertahap dan paralel ditandai dengan perbaikan progresif dalam standar perawatan untuk pasien

stroke iskemik akut. Maka dari itu sitikolin menawarkan manfaat terbatas untuk mengatasi stroke iskemik akut (Secades et al., 2016).

Studi penelitian yang dilakukan dengan pemberian sitikolin pada uji klinis dari *citicoline a novel therapeutic agent with neuroprotective, neuromodulatory, and neuroregenerative properties* pada pasien stroke. Sitikolin pada efek neuroprotektif dilakukan dengan pemberian 500 mg sitikolin oral dan plasebo setiap hari selama 12 minggu. Penelitian ini untuk mengetahui efek sitikolin pada volume lesi yang dapat menyebabkan kerusakan sel saraf dan kematian. Hasilnya menunjukkan bahwa kelompok sitikolin mengalami peningkatan lebih kecil dalam volume lesi yaitu 34% dibandingkan dengan plasebo yaitu 180%. Kurangnya signifikansi statistik dari hasil ini mungkin disebabkan konsep penelitian yang kurang tepat untuk mendeteksi efek pengobatan karena respon plasebo yang tidak sesuai cukup tinggi. Sitikolin terhadap aktivitas *nueromodulatory* dapat menekan efek kerusakan dari radikal bebas pada jaringan saraf di otak untuk meningkatkan aktivitas saraf dalam masa penyembuhan. Pada aktivitas *neuroregenerative* terapi sitikolin dapat meningkatkan fungsi kognitif seperti kemampuan belajar dan fungsi memori akibat gangguan penyakit Alzheimer dan Parkinson (Qureshi I. dan Endres J.R, 2010).

